

GOTTFRIED BREM UND GEORG STINGL (HRSG.)

DAS MELANOM – DER „SCHWARZE TOD“ DER NEUZEIT

Symposium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW)  
am 20. Juli 2011 in Wien

ACADEMIA SCIENTIARUM AUSTRIACA  
Classis mathematica et historico-naturalis

ACTA ET COMMENTATIONES 1

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN  
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

# Das Melanom – der „schwarze Tod“ der Neuzeit

Symposium der Österreichischen Akademie  
der Wissenschaften (ÖAW)  
am 20. Juli 2011 in Wien

Wissenschaftliche Vorbereitung und Organisation:  
Gottfried Brem und Georg Stingl

Mit 33 Abbildungen und 11 Tabellen

Verlag der  
Österreichischen Akademie  
der Wissenschaften



Wien 2013

**ÖAW**

Vorgelegt von w. M. GOTTFRIED BREM in der Sitzung am 13. Juni 2013

Die Veranstaltung wurde unterstützt von der Christian Doppler Forschungsgesellschaft.



Umschlagbild:  
Siehe Abb. 1 auf S. 29 (Beitrag MÜLLEGGER)

Diese Publikation wurde einem anonymen, internationalen  
peer-review Verfahren unterzogen

This publication had been anonymously reviewed by international peers

Die verwendete Papiersorte ist aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff hergestellt,  
frei von säurebildenden Bestandteilen und alterungsbeständig.

Alle Rechte vorbehalten

ISBN 978-3-7001-7559-9

Copyright © 2013 by  
Österreichische Akademie der Wissenschaften  
Wien

Druck und Bindung: Prime Rate kft., Budapest

<http://hw.oeaw.ac.at/7559-9>

<http://verlag.oeaw.ac.at>

# Inhalt

BREM, Gottfried: Über das Symposium .....	7
STINGL, Georg :Vorwort .....	9
BREM, Gottfried: Eröffnung .....	11

## **I. Auftreten, Ursachen und Diagnostik des Melanoms beim Menschen**

TRAUTINGER, Franz: Pathogenetische Faktoren für die Melanomentstehung beim Menschen.....	19
MÜLLEGER, Robert: Klinisches Bild und Diagnostik des malignen Melanoms beim Menschen .....	27
WAGNER, Stephan: Neue genombasierende Klassifikationen des Melanoms– auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin .....	43

## **II. Melanome bei Tieren und im Tiermodell**

BRANDT, Sabine: Neue Erkenntnisse zum Melanom beim Schimmel.....	49
WANKE, Rüdiger: Pigmentzellanomalien beim Münchner Miniaturschwein Troll: ein porcines Melanommodell.....	55
WAGNER, Stefan, BREITENEDER, Heimo und HAFNER, Christine: Erfahrungen mit Tiermodellen für humane Melanome.....	67

### **III. Therapie von Melanompatienten**

JALILI, Ahmad und STINGL, Georg: Melanoma - the "Black Death" of modern times: „Immunotherapeutic approaches“ .....	81
HÖLLER, Christoph: Molekular gezielte Therapie des metastasierenden Melanoms .....	95
GROSSE-HOVEST, Ludger und BREM, Gottfried: Bispezifische Antikörper für die Tumorummuntherapie .....	101
MÜLLER, Sigi, GROSSE-HOVEST, Ludger und BREM, Gottfried: Gewinnung bispezifischer therapeutischer Antikörper aus transgenen Tieren.....	113

#### **Eröffnung des Christian Doppler Labors für Innovative Immuntherapie**

KÖGERLER, Reinhart .....	133
Präsident der Christian Doppler Forschungsgesellschaft (CDG)	
BREM, Gottfried .....	135
Leiter des Christian Doppler Labors für innovative Immuntherapie (CDIIT)	

## Über das Symposium

Gottfried BREM, ML, kMÖAW (Wien)

Das maligne Melanom, wegen seiner überwiegend dunklen Färbung auch «schwarzer Hautkrebs» genannt, geht aus pigmentbildenden Zellen hervor und ist die bösartigste Form des Hautkrebses. 90 Prozent aller durch Hautkrebs verursachten Todesfälle gehen auf das Konto metastasierender Melanome. Weltweit kommt es pro Jahr zu etwa 160.000 Neuerkrankungen und zu über 40.000 Todesfällen. In Deutschland hat sich die Inzidenz zwischen 1980 und 2000 fast verdreifacht. Derzeit erkranken in Deutschland pro Jahr fast 8000 Frauen und 6000 Männer. Die Gesamtzahl der Todesfälle übersteigt 2000 pro Jahr. Es gibt erschreckende Schätzungen, die besagen, dass von 75 im Jahr 2000 geborenen hellhäutigen Menschen einer im Laufe seines Lebens irgendwann an einem Melanom leiden wird.

Hautkrebs ist, wegen seiner meist sichtbaren Entstehung auf der Körperoberfläche, prinzipiell früh diagnostizierbar. Wenn dies geschieht und bei der Excision des Primärtumors das gesamte veränderte Gewebe entfernt werden kann, ist die Prognose gut. Melanome beginnen aber relativ früh, Fernmetastasen in anderen Organen zu bilden. Eine Therapie, die das Überleben im metastasierenden Stadium zuverlässig über ein Jahr hinaus verlängert bzw. ein Langzeitüberleben ermöglicht, steht nicht zur Verfügung, so dass die Prognose in diesen Fällen - bis auf wenige Ausnahmen - infaust ist.

Nun gibt es erstmals Hoffnung, dass sich diese Situation durch eine T-Zell-basierte Immuntherapie ändern kann. Melanome sprechen als immunogene Tumoren weit besser als andere Tumoren auf Tumor-reaktive T-Zellen an. Dendritische Zellen können durch Präsentation der Antigene über den Major Histocompatibility Complex (MHC) T-Zellen aktivieren und zur Proliferation anregen. Oberflächenantigene auf Melanomzellen können von T-Zellen erkannt und dann die Tumorzellen durch das Immunsystem zerstört werden. Leider bewirkt u.a. das zytotoxische T-Lymphozytenantigen 4 (CTLA-4) durch hoch affine Bindung an das B7 der T-Zelle eine Gegenregulation. Deshalb schien es attraktiv, die T-Zell-Antwort und die Generierung von spezifischen T-Lymphozyten durch CTLA-4-Antikörper zu verbessern. Vor einem Monat wurde von der Food and Drug Administration (FDA) ein CTLA-4-Antikörper

zugelassen. Dieser Antikörper steigert das mediane Überleben um über 4 Monate und auch Langzeitüberleben einzelner Patienten wurde erreicht. Allerdings zeigten rund 10% der Patienten schwere Nebenwirkungen.

Autoimmunphänomene und klinisch manifeste Autoimmunerkrankungen wurden beobachtet und außerdem 2% behandlungsbedingte Todesfälle registriert.

Als nächstes müssen deshalb andere Wege identifiziert und evaluiert werden, durch eine Tumorrestriktion der Aktivierung von T-Zellen die Nebenwirkungen der Behandlung zu reduzieren und die Zerstörung von Tumorzellen in Richtung einer tatsächlichen Heilung zu verbessern.

Ziel des Symposiums ist es, wissenschaftliche Daten und Untersuchungen zu diesen Themen aus dem Kreis der Akademien und darüber hinaus vorzustellen und in einer gemeinsamen Veranstaltung Chancen und Risiken aufzuzeigen. Diskutiert werden sollen vor allem neue Erkenntnisse zur Metastasierung von Melanomen und die aktuelle Entwicklung der Immuntherapie von metastasierenden Formen des Melanoms.

Das Symposium richtet sich nicht vorrangig an die Wissenschaftler der beteiligten Disziplinen, sondern soll einer interessierten akademischen Öffentlichkeit und Studierenden die Möglichkeit geben, sich mit der Thematik vertraut zu machen und sich eine faktenorientierte Meinung bilden zu können.

O.Univ. Prof. DI Dr. Dr. habil. Drs.h.c. Gottfried Brem  
Christian Doppler Labor für innovative Immuntherapie  
Veterinärmedizinische Universität  
Veterinärplatz 1  
A-1210 Wien  
Österreich  
Tel.: +43 (0) 1/25077-5600  
Fax: +43 (0) 1/25077-5690  
e-Mail: [gottfried.brem@vetmeduni.ac.at](mailto:gottfried.brem@vetmeduni.ac.at)



## Vorwort

Georg STINGL, ML, wM ÖAW (Wien)

Bei kaum einer anderen Krebsform wechseln sich gute und schlechte Nachrichten so häufig ab wie beim Melanom.

Beginnen wir mit den schlechten:

- (i) trotz deutlich verbesserter Aufklärung über den melanomogenen Effekt akuter UV-Überdosierung beim schweren Sonnenbrand und in den Solarien sowie, als Folge, einem vernünftigeren Umgang mit der Sonnenbestrahlung nimmt die Melanominzidenz weiter zu;
- (ii) obwohl beim Melanom im Allgemeinen eine gute inverse Korrelation zwischen Tumordicke und Prognose besteht, kommt es auch bei sehr dünnen Primärtumoren gelegentlich zur Metastasierung;
- (iii) Melanome sind wenig strahlensensibel und zeigen auf konventionelle Chemotherapie nur ein bescheidenes Ansprechen.

Es gibt aber auch Ermutigendes zu berichten:

- (i) keine andere Krebsgeschwulst zeigt dermaßen häufig Zeichen der Spontanregression - leider nur selten komplett - wie das Melanom. Das bedeutet, dass unter bestimmten Bedingungen, die es zu entschlüsseln gilt, dass das Immunsystem beim Melanom zum Aufbau einer Tumorzell-abtötenden, protektiven Antwort befähigt ist;
- (ii) wir verstehen zunehmend die molekulargenetischen Mechanismen der Melanomogenese. Dies ermöglicht es uns, mit den im Tumor dysregulierten Signaltransduktionswegen zu interferieren und bei bestimmten Patienten (personalisierte Medizin) zumindest temporär Tumorrückbildungen zu induzieren.

Irgendwie erinnert der gegenwärtige Stand der Therapie des metastasierten Melanoms an die Behandlung von AIDS-Patienten in den 1980er Jahren. Durch intensive forschende Anstrengungen war es nur wenige Jahre nach Ausbruch

von AIDS gelungen, den Erreger dieser Pandemie zu identifizieren und, bald danach, auch seine Bausteine strukturell und funktionell zu charakterisieren. Etwa zu Mitte der 1980er Jahre kamen die ersten antiretroviralen Medikamente zum Einsatz, die alle nur gegen eine Zielstruktur, nämlich die reverse Transkriptase, gerichtet waren. Dadurch ließ sich vorübergehend die Virusreplikation unterdrücken, es kam jedoch bald zu Escape-Mutanten und damit zur Resistenz. Ähnlich verhält es sich beim Melanom, wo wir auch nach dem erfolgreichen Einsatz von Inhibitoren des mutierten B-RAF Proteins bald einen Tumor-Escape erleben. Die erfolgreiche, d.h. langfristige Bekämpfung der HIV-Infektion war erst ab dem Zeitpunkt möglich, als es gelang, das Virus quasi in einen Zangenangriff zu nehmen und durch die gleichzeitige Blockade verschiedener viraler Strukturen (z.B. reverse Transkriptase, Integrase und Proteinase sowie virale Bindungsrezeptoren) lahm zu legen.

Ich erhoffe und erwarte mir eine analoge Entwicklung in Bezug auf die Therapierbarkeit des metastasierten Melanoms. Die dabei einzuschlagenden Wege aufzuzeigen, ist eine der wichtigsten Aufgaben dieses Symposiums.

Univ. Prof. Dr. Dr. h.c. Georg Stingl M.D  
Universitätsklinik fuer Dermatologie  
Klinische Abteilung fuer Immundermatologie und infektiöse  
Hautkrankheiten  
Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Österreich  
Tel.: +43 1 404007705  
Fax: +43 1 404007574  
e-mail: georg.stingl@meduniwien.ac.at

## **Eröffnung**

Gottfried BREM, ML, kMÖAW (Wien)

Ihnen allen ein herzliches Grüß Gott. Ich freue mich, dass so Viele zu unserem kleinen aber feinen Symposium gekommen sind und hoffe, dass Sie am Ende Ihre Erwartungen erfüllt sehen werden. Es ist schön, dass wir ein so großes Auditorium haben und ich bin insbesondere dankbar für die große Anzahl an Studierenden, die trotz Semesterferien heute teilnehmen. Seien Sie alle herzlich willkommen.

Anlass des Symposiums ist ja die offizielle Eröffnung des Christian Doppler Labors für innovative Immuntherapie (CDIIT) hier an der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Was aus dem Namen des Labors nicht expressis verbis hervorgeht ist, dass sich die Arbeiten des Labors auf das Melanom - und auch bestimmte Formen des Glioblastoms - richten. Deshalb wollen wir uns heute, quasi als Einstimmung und Start, einen gemeinsamen Überblick zum Stand bei Auftreten, Ursachen, Diagnostik und Therapie von Melanomen verschaffen und, weil wir ja hier an einer Veterinärmedizinischen Bildungsstätte sind, eine eigene Sitzung über Melanome bei Tieren und im Tiermodell abhalten.

Wir leben in spannenden Zeiten. Mit dem Termin für unser Melanom-Symposium fallen wir in eine Zeit, in der sich nach Jahrzehnten der Stagnation ein gewisser Wendepunkt für eine erfolgreiche Behandlung metastasierender Formen des Melanoms abzeichnet.

Doch bevor wir dazu kommen, noch eine kurze Anmerkung zum Symposium selbst und seiner Ankündigung. Die Formulierung „der schwarze Tod der Neuzeit“ mag mitunter etwas irritiert haben. Ich bekenne, dass ich ein gewisses Faible für etwas aus der Reihe fallende Themenformulierungen habe und der Versuchung dieses Wortspiels nicht widerstehen konnte. Darum bin ich Ihnen auch schuldig, Zusammenhang und Gegensatz im Titel kurz zu reflektieren.

Keine Sorge, auf parteipolitische Anspielungen werde ich verzichten. Wir sind ja im roten Wien und nicht im schwarzen Bayern, das übrigens mit München auch eine rot geführte Landeshauptstadt mit einem in der Wolle gefärbten roten Oberbürgermeister hat. In Bayern also hätte ich mir wohl nicht verkniffen, etwas unpassend Passendes zur politischen Schwarz-Landschaft und ihren Turbulenzen zu sagen.

Das Verbindende zwischen der Pest des Mittelalters - und die wird mit dem schwarzen Tod ja allenthalben apostrophiert - und dem Melanom der Neuzeit ist die Farbe „Schwarz“ bzw. das Adjektiv „schwarz“. Dies ist notabene inhaltlich keineswegs so verbindend, wie es im ersten Moment scheint.

Beim schwarzen Tod des Mittelalters ist ein farblicher Zusammenhang nicht zwingend gegeben. Die Pest führt bei der Pestsepsis durch Einblutungen in die Haut dann allerdings auch zu den die Bezeichnung stützenden schwarzen Hautveränderungen. Wenn Sie da trotzdem etwas Unsicherheit heraus hören, dann liegt das daran, dass bis vor kurzem nicht mehr als sicher gilt, dass tatsächlich das Bakterium *Yersinia pestis* Ursache dieser verheerenden Seuche war. Auch andere Krankheitserreger, etwa Milchbrand oder Ebola-artige Viren waren zu der zweifelhaften Ehre gekommen, vielleicht Auslöser dieser Heimsuchung gewesen zu sein. Dann hätte also das Bakterium, das die gleichnamige Seuche ja im Namen führt, seinen Namen von der Seuche bekommen und nicht die Seuche vom Bakterium. Mittlerweile ist aber durch Untersuchungen von Seuchenopfern aus sog. Pestfriedhöfen bestätigt, dass alle Pestausbrüche auf dieselbe Variante von *Yersinia pestis* zurückzuführen waren. Dies überraschte vor allem deshalb, weil das Pestbakterium unserer Tage viel harmloser ist.

Das Bakterium kam mit dem Schiff in Messina/Europa an. Was wir nachlesen können ist, dass der Begriff „schwarzer Tod“ im Mittelalter noch gar nicht verwendet wurde. Als die Pest-Pandemie allein in Europa 25 Millionen Todesopfer forderte und damit in den Jahren 1347 bis 1353, also innerhalb von sechs Jahren, ein Drittel der damaligen Bevölkerung hinwegraffte, sprach man vom großen Sterben oder der großen Pestilenz. Das aber leitet sich vom lateinischen Begriff *pestilentia* ab und der bedeutet nichts anderes als „Seuche“ oder „ansteckende Krankheit“. Die Ursache dieser Pestilenz war nicht bekannt, sie wurde als Strafergericht Gottes verstanden, in ihrer Hilflosigkeit machten Menschen üble Gerüche oder die Juden als Brunnenvergifter dafür verantwortlich. Dass der Rattenfloh die Infektion weitertrug, weiß man erst seit etwa einem Jahrhundert.

Vom „schwarzen“ Tod schrieben erst Chronisten im 16. Jahrhundert. Und dies hatte primär nichts mit der Farbe schwarz zu tun, sondern charakterisierte Schrecken und Panik, die diese Seuche ausgelöst hatten. Gerade weil die Ursachen der Seuche unverstanden waren, wurde sie als so schrecklich und furchtbar empfunden, dass die Farbe schwarz als Synonym dafür herhalten musste. Weithin bekannt machte den Begriff des schwarzen Todes dann der deutsche Arzt und Medizinhistoriker Justus Hecker, der Begründer der Historischen Pathologie und Seuchengeschichte. Er publizierte 1832 unter dem Eindruck einer Choleraepidemie den Beitrag „*Der schwarze Tod im 14. Jahrhundert*“. In der englischen Übersetzung wurde daraus „Black death“ und so war der Begriff geboren.

Das Verbindende zwischen der Pest des Mittelalters - und die wird mit dem schwarzen Tod ja allenthalben apostrophiert - und dem Melanom der Neuzeit ist

die Farbe „Schwarz“ bzw. der Ausdruck „schwarz“. Dies ist notabene inhaltlich keineswegs so verbindend, wie es im ersten Moment scheint.

Beim schwarzen Tod des Mittelalters ist ein farblicher Zusammenhang nicht zwingend gegeben. Aber die Pest führt bei der Pestsepsis durch Einblutungen in die Haut dann auch zu den die Bezeichnung stützenden schwarzen Hautveränderungen. Wenn Sie da trotzdem etwas Unsicherheit heraus hören, dann liegt das daran, dass bis heutzutage mitunter nicht mehr als sicher galt, dass tatsächlich das Bakterium *Yersinia pestis* Ursache dieser verheerenden Seuche war. Mittlerweile sind auch andere Krankheitserreger zur zweifelhaften Ehre gekommen, Auslöser dieser Heimsuchung gewesen zu sein. Vielleicht hat also das Bakterium, das die gleichnamige Seuche ja im Namen führt, seinen Namen von der Seuche bekommen und nicht die Seuche vom Bakterium.

Was wir aber nachlesen können ist, dass der Begriff „schwarzer Tod“ im Mittelalter noch gar nicht verwendet wurde. Als die Pest-Pandemie allein in Europa 25 Millionen Todesopfer forderte und damit in den Jahren 1347 bis 1353, also innerhalb von sechs Jahren, ein Drittel der damaligen Bevölkerung hinwegraffte, sprach man vom großen Sterben oder der großen Pestilenz. Das aber leitet sich vom lateinischen Begriff *pestilentia* ab und der bedeutet nichts anderes als „Seuche“ oder „ansteckende Krankheit“. Die Ursache dieser Pestilenz war nicht bekannt, sie wurde als Strafgericht Gottes verstanden.

Vom „schwarzen“ Tod schrieben erst Chronisten im 16. Jahrhundert. Und dies hatte primär nicht mit der Farbe schwarz zu tun, sondern charakterisierte Schrecken und Panik, die diese Seuche ausgelöst hatten. Gerade weil die Ursachen der Seuche unverstanden waren, wurde sie als so schrecklich und furchtbar empfunden, dass die Farbe schwarz als Synonym dafür herhalten musste. Weithin bekannt machte den Begriff des schwarzen Todes dann der deutsche Arzt und Medizinhistoriker Justus Hecker, der Begründer der Historischen Pathologie und Seuchengeschichte. Er publizierte 1832 unter dem Eindruck einer Choleraepidemie den Beitrag „*Der schwarze Tod im 14. Jahrhundert*“. In der englischen Übersetzung wurde daraus „Black death“ und so war der Begriff fixiert.

Schwarz, im physikalischen Sinn als Abwesenheit von Licht jeglicher Wellenlänge definiert, ist im eigentlichen Sinn keine Farbe, sondern die Abwesenheit von Farbe. Landläufig gilt schwarz aber als dunkelste aller Farben. Schwarz steht symbolisch für Okkultes, für Einsamkeit, Leere, Tod und Trauer. Der Brauch der schwarzen Trauerkleidung geht allerdings auf den Glauben zurück, Geister könnten schwarz nicht sehen und so würden die Geister Verstorbener von den Angehörigen ablenkt werden. Da schwarz auch Ausdruck für besondere Bedrücktheit ist, wurde der „Schwarze Tod“ zum Synonym für die Pest.

Nun aber von der Pest zum Krebs. Zufälligerweise findet unser Symposium kalendarisch gerade noch im Tierkreiszeichen Krebs, das vom 22. Juni bis zum 22. Juli dauert, statt. Sucht man nach den Wurzeln für den Ursprung des Begriffes

Krebs wird man vor 2400 Jahren bei Hippokrates fündig. Der Vater der wissenschaftlich begründeten Medizin verwendete das griechische Wort „karkinos“ - also Krebs - zur Bezeichnung von oberflächlich feststellbaren infiltrierenden Geschwülsten wie Brustgeschwüren - und vielleicht auch für fortgeschrittenen Hautkrebs. Krebs nannte er das, weil ihn die den Tumor umgebenden Venen optisch an die den Seiten eines Krebses anliegenden Beine erinnerten.

Den ersten nachgewiesenen chirurgischen Eingriff bei einem metastasierenden Melanom der Neuzeit führte übrigens der Begründer der chirurgischen Onkologie, der Brite John Hunter, im Jahr 1787 durch.

Melanome sind natürlich keine Seuche wie die Pest, aber in ihrer finalen Form eben auch eine quasi „todsichere“ Krankheit. Hinsichtlich der populationsweiten Erkrankungsgefahr ist das Melanom erfreulicherweise weit von der damaligen Erkrankungsgefahr für die Pest entfernt. Hinsichtlich der Lebensgefahr bzw. Todesgefahr gilt bei fortgeschrittenen Stadien aber Vergleichbares wie bei der Pest.

Und das ist es, was Menschen früher bei der Pest so erschreckt hat und beim Melanom heute so erschreckt. Es ist das Gefühl der „Unausweichlichkeit“ das den Menschen so zusetzt, das panische Angst auslöst bzw. auslösen kann und das Leben lähmt. Wir alle wissen: Nichts ist letztendlich unausweichlicher als der Tod, aber das erschreckt uns im täglichen Leben wenig. Anders sieht es aus, wenn man den Tod sozusagen vor Augen hat, wenn zur grundsätzlichen Unausweichlichkeit des Todes die zeitliche Unmittelbarkeit der Unausweichlichkeit kommt. Deshalb war die Pest so gefürchtet und das befördert heutzutage die Dramatik von Krebserkrankungen.

„Killer Nummer 1“ in unserer Zeit sind Herz-Kreislaferkrankungen, Schreckensweltmeister aber ist das zweitplazierte Risiko, das an Krebs zu erkranken und daran zu sterben, zumindest bekommt man das häufig zu hören.

Herz-Kreislauf-Attacken treten häufig so überfallartig auf, dass keine Zeit bleibt, über das zu Ende gehende Leben nachzudenken und den bevorstehenden Tod zu reflektieren. Im Gegensatz dazu liegt die Dramatik vieler Krebserkrankungen genau darin, Zeit zu haben, sich das zu erwartende Siechtum, die Folgen von schmerzhaften Eingriffen und den nahenden Tod vorzustellen.

Diese akute Bedrohung der körperlichen Unversehrtheit und des Lebens hinterlässt immer Spuren. Angst, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung ergreifen neben den Betroffenen auch die Angehörigen und Freunde und resultieren in vielfältigen emotionalen und seelischen Erschütterungen. Und auch dann, wenn Krankheitsverläufe Hoffnung entstehen lassen, bleiben individuell massive Beeinträchtigungen der Lebensfreude und Handlungsfähigkeit, die Auswirkungen auf das familiäre und soziale Umfeld haben. Dies gilt verstärkt dann, wenn es in Phasen des Abwartens zu Rezidiven oder unerwarteten Verschlechterungen kommt.